

*А.С. Чузуев, Т.М. Кобылецкая, А.А. Беликова, В.А. Герасимов,  
А.Д. Каприн, П.В. Даценко*

## Локальное прогрессирование по результатам исследования двух режимов фракционирования при глиобластоме

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздрава РФ», Москва

**Цель** — в данной статье представлены первые результаты рандомизированного исследования двух режимов фракционирования при глиобластоме (GBM).

**Материалы и методы:** У пациентов с GBM в подгруппах старше и моложе 50 лет поочередно использовались фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр (исследование с привлечением стратегии попарного отбора). В итоге в исследование вошло по 70 пациентов, пролеченных с предписанной дозой 2 и 3 Гр. Продолженный рост после микрохирургического вмешательства диагностирован у 60 пациентов, не было роста у 80 больных.

**Результаты:** В целом, на декабрь 2021 г. рецидив зафиксирован у 105 пациентов из 140 (75%): у 62 диагностирована центральная (44,3%), у 28 — краевая локализация (20%) и у пятнадцати отмечена дистантная форма роста, как первое проявление прогрессирования глиомы (10,7%). Прединдикторами локального прогрессирования стали продолженный рост после микрохирургического вмешательства (OR=1,916; p=0,003), применение темозоломида на фоне лучевой терапии (OR=0,502; p=0,002) и уровень индекса гомогенности более 8,5 (OR=0,535; p=0,009). Определенную роль играет методика лучевой терапии, режим с дозой 3 Гр улучшает результаты по критерию местного рецидива (OR=0,620; p=0,022).

**Заключение:** пациенты с продолженным ростом и без него после микрохирургического вмешательства относятся к разным прогностическим группам, результаты лечения в них следует рассматривать отдельно. По первым данным рандомизированного исследования видно, что режим лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе по критерию первичного и локального прогрессирования.

**Ключевые слова:** глиобластома, лучевая терапия, первичная прогрессия

### Введение

По данным Brain Tumor Study Group в протоколах BTSG 66-01, BTSG 69-01, BTSG 72-01 зафиксирован достоверный рост средней продолжительности жизни в группах  $\leq 45$ , 50, 55 и 60 Гр соответственно от 13,5 до 42 нед. После этого СОД 60 Гр, подведенная за 30 фракций, стала стандартной методикой при глиобластоме (GBM) и отправной точкой для дальнейших исследований в этой области [1].

Большинство рецидивов после облучения с высокой суммарной дозой от 70 до 80 Гр располагались в зоне радиационной мишени [2]. При эскалации до 90 Гр локальный рост отмечен в 67,6% (23 из 34 пациентов) [3].

В крупном исследовании EORTC после случайного распределения сформированы группы со стандартной лучевой терапией (RT) и лучевой терапией на фоне ежедневного приема темозоломида (TMZ) (в суточной дозе 75 мг/м<sup>2</sup> семь дней в неделю с первого до последнего дня лучевой терапии) с последующим адъювантным темозоломидом 150–200 мг/м<sup>2</sup> до 6 курсов. Использовался фракционный вариант с дозой 2 Гр, подведенной за 30 фракций до СОД 60 Гр. В период с 17 августа 2000 г. по 22 марта 2002 г. пролечено 573 пациента из 85 учреждений в 15 странах. Только лучевая терапия использована у 286 пациентов, у 287 — TMZ+RT с последующим адъювантным приемом темозоломида. Прогрессирование опухоли определялось как увеличение ее размера на 25%, появление новых зон поражения или повышение потребности к кортикостероидам. В группе TMZ+RT выживаемость без прогрессирования (PFS) составила 11,2% через 2 года, 6,0% через 3 года, 5,6% через 4 года и 4,1% через 5 лет. В группе с лучевой терапией показатели были ниже: 3,8, 3, 1,3 и 1,3% соответственно (HR 0,56, 95% CI 0,47–0,66; p<0,0001). При этом показатели безрецидивной выживаемости были выше у больных с метилированным MGMT (p<0,00001). После прогрессирования лекарственную терапию 2 линии получили 148 пациентов (54%) в группе

TMZ+RT и 197 (70%) — в группе лучевой терапии. Медиана выживаемости после прогрессирования составила 6,2 мес у пациентов с лучевой терапией (95% CI 5,5–7,1) и 6,2 (5,2–6,7) в группе TMZ+RT [4].

В 2017 г. опубликованы данные исследования 2 фазы с применением неоадьювантного темозоломида и гипофракционированной лучевой терапией у пациентов с GBM. Больным через 2–3 нед после операции назначался TMZ в суточной дозе 75 мг/м<sup>2</sup> в течение 2 нед до лучевой терапии (60 Гр за 20 фракций) с последующим одновременным и адьювантным приемом TMZ. В исследование включено пятьдесят пациентов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 13,7 мес (95% CI, 8,0–33,3 мес), у больных с метилированным MGMT — 19,6 мес, неметилированным MGMT — 8,5 мес соответственно (p=0,01) [5]. В 2015 г. сравнены различные режимы фракционирования при GBM. Двести семьдесят шесть пациентов соответствовали критериям исследования, в том числе 147 пациентов в группе с 60 Гр за 30 фракций и 86 пациентов в группе 60 Гр за 20 фракций. Различий в показателях безрецидивной выживаемости не отмечено, медиана PFS составила 9,23 и 9,1 мес соответственно [6].

Опубликован ряд обзоров, в которых излагается перспективность использования гипофракционных курсов при глиомах высокой степени злокачественности [7, 8]. По мнению Ciammella P. и соавт., дальнейшие исследования GBM в радиологическом плане основаны на определении оптимального режима фракционирования [9].

Стратегия попарного моделирования, в отличие от рандомизации (случайно отобранные группы), предполагает, что известен параметр, который может оказать значимое влияние на результат эксперимента [10]. В нашем исследовании таким предиктором стал вариант фракционирования. Первичной конечной точкой исследования стала общая выживаемость, «вторичными» конечными точками — выживаемость без прогрессирования, осложнения и качество жизни. В данной работе мы представляем первые результаты с анализом показателей безрецидивной выживаемости.

## Материал и методы

В отделе лучевой терапии Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена с сентября 2016 г. проведено исследование двух режимов фракционирования при первичной глиобластоме. У пациентов в возрасте моложе 50 лет поочередно использовалось фракционирование с предписанной дозой 2 и 3 Гр: первому пациенту назначался режим с дозой 3 Гр, следующему — с дозой 2 Гр (исследование с привлечением стратегии по-

парного отбора). Тот же подход использован и для старшей возрастной группы (50 лет и более).

Итого в исследование вошло по 70 пациентов, пролеченных с предписанной дозой 2 и 3 Гр; из них по 23 в возрасте моложе 50 лет и по 47 в возрасте старше 50 лет.

Не выявлено различий в группах с двумя вариантами фракционирования по возрасту (p=0,52), первичному функциональному статусу (p=0,93), функциональному состоянию перед лучевой терапией (p=0,041). Объем опухолевой массы (p=0,77), максимальный размер опухоли (p=0,59) и зоны отека (p=0,2), глубинное расположение (p=0,31), переход на другое полушарие (p=0,21), дислокация срединных структур (p=0,12) достоверно не отличались. Группы были практически однородны по степени резекции после микрохирургического вмешательства (p=0,19), применению темозоломида (TMZ) на фоне RT (p=0,41), адьювантному TMZ (p=0,044), терапии 2 линии терапии с бевацизумабом (p=0,91), IDH1 (p=0,89, исследован у 96,4%) и MGMT статусу (p=0,65, исследован у 95%).

Целесообразность проведения в отдельных случаях от одного до нескольких курсов химиотерапии перед началом лучевой терапии показана в проведенном ранее в МНИОИ пилотном исследовании [11]. До лучевой терапии 52 пациентам (37,1%) проведено от 1 до 6 курсов с TMZ с целью улучшения функционального состояния. На фоне лучевой терапии препарат использован у 90 больных (64,3%).

В программу адьювантного лекарственного лечения 1 линии TMZ включен у 130 пациентов (92,9%), у 7 (5%) в связи с продолженным ростом на фоне его приема ранее в качестве терапии использован бевацизумаб, трое больных умерли в процессе лучевой терапии (2,1%). После окончания лучевой терапии в дозе 200 мг/м<sup>2</sup> проведено от 0 до 15 курсов химиотерапии с TMZ (медиана — 4).

В качестве терапии 2 линии после констатации прогрессирования использовался бевацизумаб (авастин) у 94 из 140 пациентов (67,1%) без или в сочетании с иринотеканом/лomuстином, у 46 (32,9%) — терапия 2 линии с бевацизумабом не осуществлена по различным причинам (в том числе и из-за отсутствия рецидива).

Лучевой этап осуществлялся только на линейных ускорителях. В исследование включались пациенты с уровнем индекса Карновского до начала лучевой терапии не менее 70%. Методические аспекты гипофракционного курса лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр ранее были разработаны в МНИОИ [12]. Данные подходы мы распространили и на режим фракционирования с дозой 2 Гр.

Планируемый объем облучения определялся как:

- GTV (gross tumor volume) — в объем GTV обязательно включалась послеоперационная кистозная полость и контрастируемая опухолевая масса (если она была).

- CTV (clinical target volume) — включал в себя GTV с отступом плюс 2 см.

- Средняя доза была максимально приближена к предписанной, D90 (1,8 Гр для режима 2 Гр и 2,7 Гр для режима 3 Гр) покрывала более 95% CTV (95% CI: 99,5–99,9).

Суммарная очаговая доза. В группе с предписанной дозой 2 Гр (n=70) у 52 пациентов подведено 30 фракций с СОД 60 Гр (74,3%), у одиннадцати на 1–2 фракции больше в связи с вынужденными перерывами (15,8%), у остальных больных (9,9%) курс лучевой терапии не завершён по разным причинам (смерть, нагноение лоскута). В группе с предписанной дозой 3 Гр (n=70) у 45 пациентов подведено 18 фракций с СОД 54 Гр (64,3%), у двадцати трех — 19 фракций с СОД 57 Гр (32,9%), у 2,8% больных курс лучевой терапии не завершён из-за летального исхода. Вне зависимости от уровня суммарной дозы, в исследовании рассматривались только две группы с предписанными дозами 2 и 3 Гр.

Для анализа результатов лечения использовались регрессионная модель выживаемости Кокса и метод Каплан—Мейера, корреляционный анализ. Изучение результатов выполнялось с помощью пакета программ «IBM SPSS Statistics» (20 версия). Различия между кривыми Каплана—Мейера определялись с использованием лог-рангового критерия (одномерный анализ), прогностические факторы считались значимыми при  $p < 0,05$ . Многофакторный анализ проводился с помощью модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса), в него были включены предикторы, которые оказались значимыми при монофакторном анализе ( $p < 0,05$ ), так и прочие параметрические и непараметрические переменные. В модели пропорциональных рисков Exp(B) отражает изменение отношения шансов (odds ratio, OR или relative risk, RR) при изменении предиктора на единицу измерения, значимость определяется при уровне  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования

К местным рецидивам мы относили рост, исходящий из стенки послеоперационной кисты (central recurrence; область GTV) и в пределах 2 см (marginal recurrence) от границ GTV. В ряде случаев первичное прогрессирование встречается вне радиационной мишени, такие рецидивы считались дистантными.

В целом, на декабрь 2021 г. рецидив зафиксирован у 109 пациентов из 140 (77,9%): у 64 диагностирована центральная (45,7%), у 30 — краевая локализация (21,4%) и у

пятнадцати отмечена дистантная форма роста, как первое проявление прогрессирования глиомы (10,7%). Всего дистантные зоны поражения зафиксированы у 34 из 140 пациентов (24,3%).

Продолженный рост после микрохирургического вмешательства (перед началом лучевой терапии) диагностирован у 60 пациентов (по 30 с режимами лучевой терапии 2 и 3 Гр). Иллюстрация продолженного роста представлена на рис. 1.

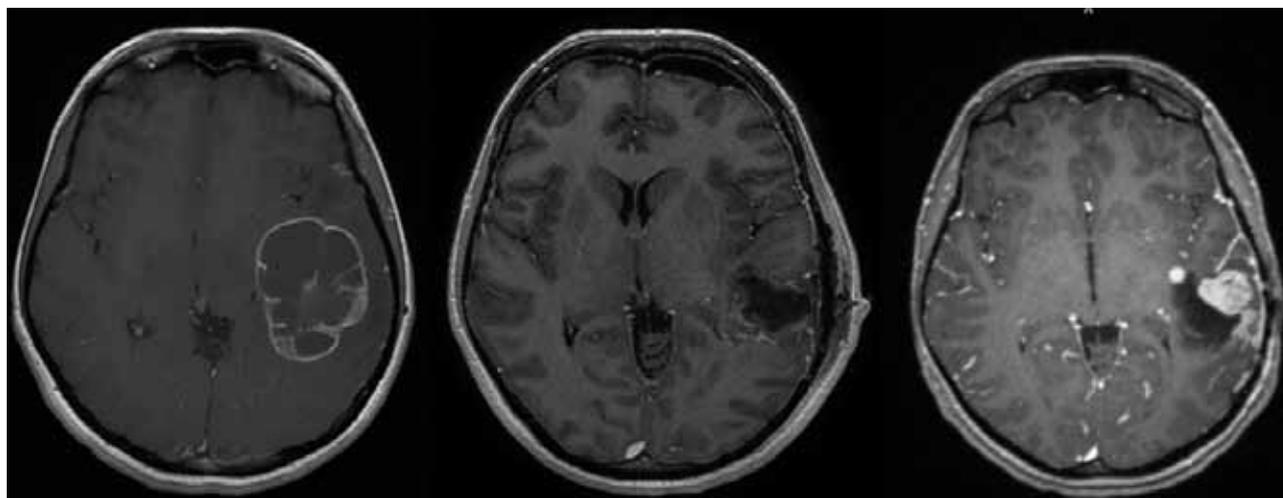


Рис. 1. МРТ до операции, на 1-е сутки после операции и перед лучевой терапией

Роста после микрохирургического вмешательства не было зафиксировано у 80 больных (по 40 с режимами лучевой терапии 2 и 3 Гр).

Регрессионная модель выживаемости Кокса выделила ряд значимых факторов, влияющих на развитие локального рецидива. Этими предикторами стали продолженный рост после микрохирургического вмешательства (OR=1,888;  $p=0,003$ ), применение темозоломида на фоне лучевой терапии (OR=0,513;  $p=0,003$ ) и уровень индекса гомогенности более 8,5 (OR=0,533;  $p=0,008$ ). Определенную роль несет методика лучевой терапии, режим с дозой 3 Гр улучшает результаты по критерию местного рецидива (OR=0,605;  $p=0,016$ ). Статус IDH1 (OR=0,525;  $p=0,051$ ) и MGMT (OR=0,899;  $p=0,648$ ) существенного влияния на локальное прогрессирование не оказывает.

1. *Продолженный рост после микрохирургического вмешательства.* Медиана локального прогрессирования при продолженном росте составила только 4,6 мес (95% CI: 2,8–6,4), рецидив зарегистрирован у 42 из 60 пациентов (70%), при отсутствии роста после микрохирургического вмешательства — 12,8 мес (95% CI: 6,3–19,3;  $p=0,001$ ). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 2.

Рецидив в группе без продолженного роста отмечен в 70% (56 из 80 пациентов). Различий по характеру прогрессирования в нашем исследовании не выявлено. Данные представлены таблице.

2. *Применение темозоломида на фоне лучевой терапии.* Медиана локального прогрессирования в группе с TMZ составила 11,1 мес (95% CI: 7,1–15,1), рецидив зарегистрирован у 57 из 90 пациентов (63,3%), при чисто лучевой терапии — 5,9 мес ( $p=0,066$ ). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 3.

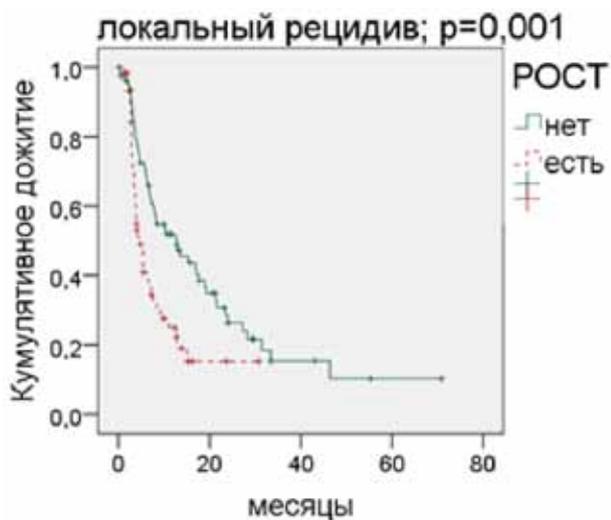


Рис. 2. Выживаемость по критерию локального рецидива в зависимости от наличия продолженного роста после микрохирургического вмешательства

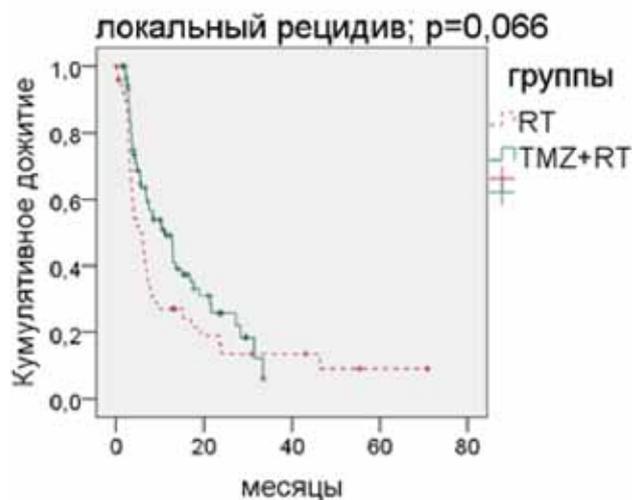


Рис. 3. Выживаемость по критерию локального рецидива в зависимости от приема TMZ на фоне лучевой терапии

**Характер прогрессирования в зависимости от продолженного роста после микрохирургического вмешательства**

Рост после операции	Локального рецидива нет	Локальный	Дистантный
Нет	30,0%	70,0%	12,5%
Есть	30,0%	70,0%	10,0%

Рецидив в группе только лучевой терапии отмечен в 82% (41 из 50 пациентов).

3. *Варианты фракционирования.* Медиана прогрессирования по критерию локального рецидива в группе с режимом лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр составила 11,1 мес (95% CI: 6,3–15,9), рецидив зарегистрирован у 45 из 70 пациентов (64,3%), при лучевой терапии с разовой дозой 2 Гр — 5,6 мес (53 из 70 (75,7%);  $p=0,064$ ). Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 4.

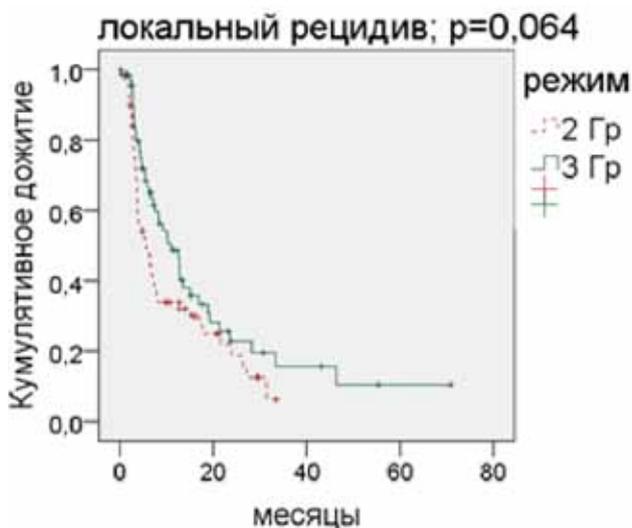


Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от методики лучевой терапии

В группе с предписанной дозой 2 Гр чаще диагностирован местный рецидив (72,9 против 60%) и несколько реже дистантный: 10% против 12,9% ( $p=0,4$ ).

4. *Индекс гомогенности.* Для фракционного курса лучевой терапии обычно используется формула  $HI=(D5-D95)/Dpr \times 100$ . В нашем исследовании для расчета индекса гомогенности мы использовали показатели D95 и D5, Dpr составляла 2 и 3 Гр соответственно в зависимости от режима фракционирования.

Любопытно, что предиктор  $HI \geq 8,5$  оказался статистически значим только для режима фракционирования с предписанной дозой 3 Гр. Кривые дожития по Каплан—Майеру представлены на рис. 5.

Медиана локального прогрессирования в группе с режимом лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при  $8,5 < HI \leq 8,5$  составила 8,4 и 23,6 мес ( $n=42$  и  $28$ ;  $p=0,01$ ). В группе с режимом лучевой терапии с предписанной дозой 2 Гр — 3,7 и 6,9 мес соответственно ( $n=45$  и  $25$ ;  $p=0,722$ ). Предиктор гомогенности достоверно коррелирует с охватом предписанной дозой (2 или 3 Гр) CTV ( $r=0,405$ ;  $p < 0,0001$ ), при этом благоприятный уровень для данного предиктора менее 90% охвата. Прогностическая значимость этих двух радиотерапевтических параметров приблизительно одинакова.

Медиана локального прогрессирования у больных в возрасте моложе 50 лет составила

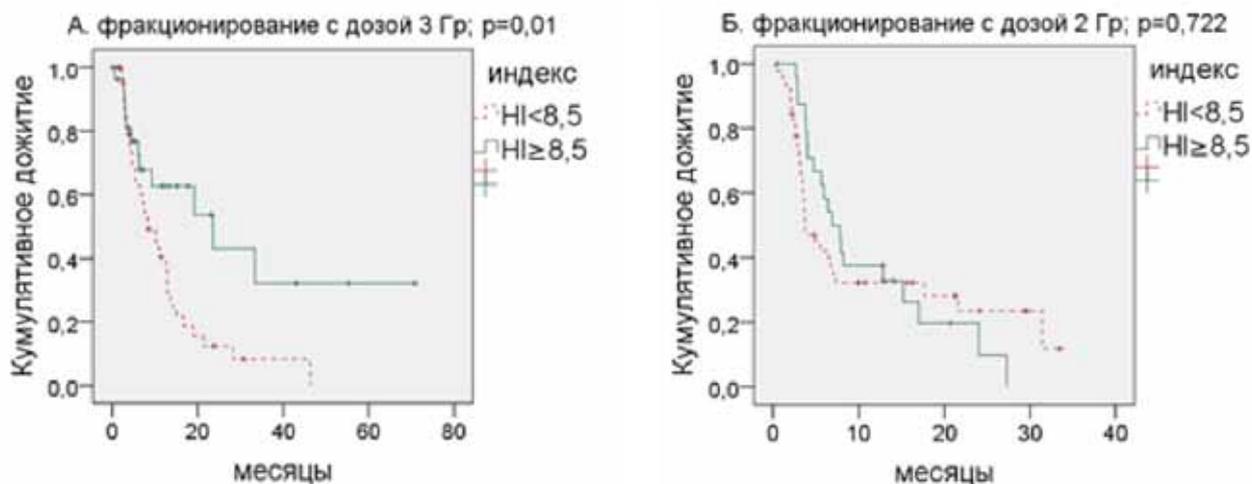


Рис. 5. Локальный контроль в зависимости от индекса гомогенности при режиме фракционирования 3 Гр (А) и 2 Гр (Б)

5,9 мес, у более пожилых пациентов — 7,5 мес ( $p=0,44$ ). Степень резекции (EOR), первичный объем опухоли, применение TMZ до и после лучевой терапии не были значимы по критерию рецидива GBM ( $p>0,05$ ).

#### 5. Предикторы первого прогрессирования после лучевой терапии.

В нашем исследовании у пятнадцати пациентов отмечена дистантная форма роста, как первое проявление прогрессирования глиомы после проведенной ранее лучевой терапии (10,7%). Поэтому для первого рецидива сформирован несколько иной набор прогностических факторов в отличии от локальной формы роста. Этими предикторами стали продолженный рост после микрохирургического вмешательства (OR=1,918;  $p=0,003$ ), применение темозоломида на фоне лучевой терапии (OR=0,381;  $p<0,0001$ ), статус IDH1 (OR=0,395;  $p=0,004$ ) и уровень индекса гомогенности в мишени (CTV) более 8,5 (OR=0,455;  $p=0,001$ ).

### Обсуждение

В одноцентровом исследовании, включившем 97 пациентов с GBM, пролеченных в период с 2007 по 2014 г. по протоколу EORTC, местные и дистантные рецидивы диагностированы у 77 (79,3%) и 10 (10,3%) пациентов, у остальных они носили сочетанный характер (10,3%). Медиана выживаемости без прогрессирования составила только 8 мес. Не отмечено корреляций для статуса MGMT и прогрессированием заболевания [13]. Ретроспективно проанализирован характер прогрессирования при GBM у 247 пациентов. Локальный рецидив отмечен у 186 больных (75,3%), у остальных рост распространялся за пределы радиологической мишени (дистантное, субэпендимальное, лептоменингеальное прогрес-

сирование). Лекарственная терапия снижала риск нелокального роста, вовлечение субвентрикулярной зоны (SVZ) и метилирование MGMT являлись предикторами дистантного прогрессирования ( $p<0,05$ ) [14].

Наши результаты показали, что около 10% пациентов имеют дистантный характер роста при первом рецидиве глиобластомы. С этим связаны различия в показателях безрецидивной выживаемости и значимых предикторов для первого и локального рецидивов.

В своем раннем пилотном исследовании нами отмечено, что в группе с наличием признаков продолженного роста медиана выживаемости составила 10,3 мес (95,0% CI: 4,9–15,6) по сравнению с группой без МРТ прогрессирования — 16,5 мес (95,0% CI: 8,4–24,5) соответственно ( $p=0,026$ ). Еще в 2017 г. показана целесообразность проведения МРТ на следующий день после микрохирургического вмешательства. При этом прогрессирование связано не с недостатками микрохирургической техники, а с биологией глиобластомы [15].

По представленным данным мы пришли к выводу, что пациенты с продолженным ростом и без него после микрохирургического вмешательства относятся к разным прогностическим группам. На январь 2022 г. медиана общей выживаемости при продолженном росте составляет 17,2 мес, при отсутствии роста после микрохирургического вмешательства — 35,3 мес ( $p<0,0001$ ). Результаты лечения в этих группах следует рассматривать отдельно, в прогностическом плане они не сопоставимы.

### Заключение

Методика лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не очень часто используется в лече-

нии глиом высокой степени злокачественности. В России, по нашему мнению, ранее применялись программы с паллиативным уровнем доз, рассчитываемые с учетом модели ВДФ [16], что не способствовало распространению гиподифракционных режимов.

Только в двух работах III фазы зафиксированы одинаковые показатели общей выживаемости при гиподифракционированной и традиционной лучевой терапии [17], на них и построены рекомендации NCCN для лиц старше 70 лет, либо с ECOG 2–3 (разовая очаговая доза в этих работах не была равной 3 Гр).

15-дневный курс лучевой терапии до суммарной дозы 40 Гр у пациентов в возрасте 60 лет и старше и низким функциональным статусом (KPS<70) оказался равноценным стандартному варианту фракционирования (СОД 60 Гр) [18]. Аналогичные данные получены для режима с дозой 3,4 Гр за 10 фракций в течение 2 нед (СОД 34 Гр) у пожилых пациентов [19].

Рандомизированных исследований по оценке стандартного и гиподифракционного режима с дозой 3 Гр мы не встретили. По первым данным нашей работы видно, что режим лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр не уступает стандартной программе по критерию локального прогрессирования. Хочется подчеркнуть, что конечной точкой данного исследования будет общая выживаемость.

*Вклад авторов:*

Даценко П.В. — концепция и дизайн исследования;

Даценко П.В., Чугуев А.С., Беликова А.А., Герасимов В.А. — сбор и обработка материала; Даценко П.В., Чугуев А.С. — статистическая обработка;

Даценко П.В., Чугуев А.С. — написание текста;

Герасимов В.А. — редактирование.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Stupp R, Tonn JC, Brada M, Pentheroudakis G. High-grade malignant glioma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of oncology*. 2010;21 Suppl 5:v190-3. doi:10.1093/annonc/mdq187
2. Lee SW, Fraass BA, Marsh LH et al. Patterns of failure following high-dose 3-D conformal radiotherapy for high-grade astrocytomas: a quantitative dosimetric study // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1999;43(1):79-88.

3. Chan JL, Lee SW, Fraass BA et al. Survival and failure patterns of high grade glioma after three-dimensional conformal radiotherapy // *J Clin Oncol*. 2002;20(6):1635-42. doi:http://dx.doi.org/10.1200/jco.20.6.1635
4. Stupp R, Hegi ME, Mason WP et al. Effects of radiotherapy with concomitant and adjuvant temozolomide versus radiotherapy alone on survival in glioblastoma in a randomised phase III study: 5-year analysis of the EORTC-NCIC trial // *Lancet Oncol*. 2009;10(5):459-66. doi:10.1016/S1473-2045(09)70025-7
5. Shenouda G, Souhami L, Petrecca K et al. A Phase 2 Trial of Neoadjuvant Temozolomide Followed by Hypofractionated Accelerated Radiation Therapy With Concurrent and Adjuvant Temozolomide for Patients With Glioblastoma // *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2017;97(3):487-494. doi:10.1016/j.ijrobp.2016.11.006
6. Azoulay M, Santos F, Souhami L et al. Comparison of radiation regimens in the treatment of Glioblastoma multiforme: results from a single institution // *Radiat Oncol*. 2015;10:106. doi:10.1186/s13014-015-0396-6
7. Hingorani M, Colley WP, Dixit S et al. Hypofractionated radiotherapy for glioblastoma: strategy for poor-risk patients or hope for the future? // *Br J Radiol*. 2012;85(1017):e770–e781. doi:10.1259/bjr/83827377
8. Герасимов В.А., Болдырева В.В., Даценко П.В. Гиподифракционирование при глиобластомах: изменение парадигмы лучевого лечения // *Вопросы нейрохирургии*. 2017;81(6): 116-124. doi:10.17116/neiro2017816116-124 [Gerasimov VA, Boldyreva VV, Datsenko PV. Hypofractionated radiotherapy for Glioblastoma: changing the radiation treatment paradigm // *Voprosy neirokhirurgii*. 2017;81(6):116-124 (In Russ.)]. doi:10.17116/neiro2017816116-124
9. Ciammella P, Galeandro M, D'Abbiero N et al. Hypofractionated IMRT for patients with newly diagnosed glioblastoma multiforme: a 6 year single institutional experience // *Clin Neurol Neurosurg*. 2013;115(9):1609-14. doi:10.1016/j.clineuro.2013.02.001
10. Дружинин В.Н. Экспериментальная психология: Учебное пособие. М.: ИНФРА-М, 1997. [Druzhinin VN. *Jeksperimental'naja psihologija: Uchebnoe posobie*. М.: INFRA-М, 1997.(In Russ.)].
11. Герасимов В.А., Плавник Р.Н., Даценко П.В. Алгоритм послеоперационной лучевой терапии с предписанной дозой 3 Гр при глиомах высокой степени злокачественности // *Онкология*. 2018;3(7):24-31 doi:10.17116/onkolog20187324 [Gerasimov VA, Plavnik RN, Datsenko PV. Algorithm for postoperative radiotherapy with a prescribed dose of 3 Gy for high-grade Gliomas // *Oncologiya*. 2018;7(3):24-31 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20187324
12. Даценко П.В., Болдырева В.В., Герасимов В.А. Факторы риска рецидива в границах CTV-PTV при глиомах высокой степени злокачественности после альтернативных режимов лучевой терапии // *Онкология*. 2017;6(4):20-28. doi:10.17116/onkolog20176420-28 [Datsenko PV, Boldyreva VV, Gerasimov VA. Recurrence risk factors within the CTV-PTV margins in high-grade Gliomas after alternative radiotherapy regimens // *Oncologiya*. 2017;6(4):20-28 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20176420-28
13. Rapp M, Baernreuther J, Turowski D et al. Recurrence Pattern Analysis of Primary Glioblastoma //

- World Neurosurgery. 2017;103:733-740. doi:10.1016/j.wneu.2017.04.053 Get rights and content
14. Jiang H, Yu K, Li M et al. Classification of Progression Patterns in Glioblastoma: Analysis of Predictive Factors and Clinical Implications // Front Oncol. 2020;10:590648. doi:10.3389/fonc.2020.590648
  15. Даценко П.В., Зайцев А.М., Кирсанова О.Н и др. Взгляд радиолога на хирургию глиобластомы // Онкология. 2017;6(5):15-22. doi:10.17116/onkolog20176515-22 [Datsenko PV, Zaitsev AM, Kirsanova ON et al. A radiologist's opinion about surgery for Glioblastoma // Onkologiya. 2017;6(5):15-22 (In Russ.)]. doi:10.17116/onkolog20176515-22
  16. Измайлов Т.Р., Паньшин Г.А., Милуков С.М., Даценко П.В. Оценка эффективности лучевой терапии глиом высокой степени злокачественности на основе модели ВДФ (время — доза — фракционирование) // Вопросы онкологии. 2013;59(5):629-635 [Izmailov TR, Panshin GA, Milyukov SM, Datsenko PV. Evaluation the effectiveness of radiation therapy high-grade gliomas based on the model of TDF (time — dose — fractionation) // Voprosy onkologii. 2013;59(5):629-635 (In Russ.)].
  17. Khan L, Soliman H, Sahgal A et al. External beam radiation dose escalation for high grade glioma // Cochrane Database Syst Rev. 2016;(8):CD011475. doi:10.1002/14651858.CD011475.pub2
  18. Roa W, Brasher PMA, Bauman G et al. Abbreviated course of radiation therapy in older patients with glioblastoma multiforme: a prospective randomized clinical trial // J Clin Oncol. 2004;22(9):1583-8. doi:10.1200/JCO.2004.06.082
  19. Malmström A, Grønberg BH, Marosi C et al. Temozolomide versus standard 6-week radiotherapy versus hypofractionated radiotherapy in patients older than 60 years with glioblastoma: the Nordic randomised, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2012;13(9):916-26. doi:10.1016/S1470-2045(12)70265-6

Поступила в редакцию 02.02.2022 г.

*A.S. Chuguev, T.M. Kobyletskaya, A.A. Belikova, V.A. Gerasimov, A.D. Kaprin, P.V. Datsenko*

### **Local progression in Glioblastoma after a two various radiotherapy fractionation schemes from the result of a study**

P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch, National Medical Radiology Research Center, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia

**Purpose:** to present the first results of a randomized study of two various radiotherapy fractionation schemes in the treatment of glioblastoma (GBM)

**Material and methods:** Patients with GBM in subgroups older and younger than 50 years were alternately used a radiation therapy regimen with a prescribed fractional dose of 2 and 3 Gy (research involving paired selection strategy). After recruiting 120 patients, a predictor of continued growth was included in the study design after microsurgical intervention. In total, the study included 70 patients in each group treated with the prescribed dose of 2 and 3 Gy. Continued growth after microsurgical intervention was diagnosed in 60 patients, there was no growth in 80 patients.

**Results:** In general, as of December 2021, a recurrence was recorded in 105 patients out of 140 (75%): 62 patients were diagnosed with central recurrence (44.3%), 28 with marginal localization (20%) and 15 had a distant form of growth as the first manifestation of glioma progression (10.7%). The predictors of local progression were continued growth after microsurgical intervention (OR=1.916; p=0.003), the use of temozolomide in conjunction with radiation therapy (OR=0.502; p=0.002) and homogeneity index level over 8.5 (OR=0.535; p=0.009) was significant. The radiotherapy fractionation schemes plays a definite role, the 3 Gy regimen improves the results according to the criterion of local recurrence (OR=0.620; p=0.022).

**Conclusion:** patients with and without continued growth after microsurgical intervention belong to different prognostic groups, the results of treatment in them should be considered separately. The first data from the randomized study show that the radiotherapy regime with the 3 Gy dose per fraction is as good as the standard program in terms of primary and local progression.

**Key words:** glioblastoma, radiotherapy, primary progression

### **Сведения об авторах**

*Чугуев Андрей Сергеевич*, ординатор по специальности общая онкология, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет пищевых производств», 125080, Москва, Волоколамское шоссе, 11, [Tchuguev.andrei@mail.ru](mailto:Tchuguev.andrei@mail.ru)

*Кобылецкая Татьяна Михайловна*, младший научный сотрудник нейрохирургического отделения «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, [tatakob@rambler.ru](mailto:tatakob@rambler.ru)

*Беликова Анна Александровна*, врач отделения топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, [moretaim@gmail.com](mailto:moretaim@gmail.com)

*Герасимов Вячеслав Алексеевич*, зав. отделением топометрического обеспечения лучевой терапии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд 3, [docgva@yandex.ru](mailto:docgva@yandex.ru)

*Каприн Андрей Дмитриевич*, профессор, академик РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, директор МНИОИ им. П.А. Герцена — филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, заведующий кафедрой онкологии и рентгенодиагностики им. В.П. Харченко Медицинского Института РУДН, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, [kaprin@mail.ru](mailto:kaprin@mail.ru)

*Даценко Павел Владимирович*, д-р мед. наук, зав. отделением нейрорадиологии, отдела лучевой терапии «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, 3, [pdacenko@rambler.ru](mailto:pdacenko@rambler.ru)

*Chuguev Andrey Sergeevich*, resident in the specialty of general oncology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Food Production», 11 Volokolamskoe Shosse, Moscow, 125080, Russia, Tchuguev.andrei@mail.ru

*Kobyletskaya Tatyana Mikhailovna*, Junior Researcher Department of Neurosurgery, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, tatakob@rambler.ru

*Belikova Anna Aleksandrovna*, Doctor of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, moretaim@gmail.com.

*Gerasimov Vyacheslav Alekseevich*, Head of the Department of Topometric Provision of Radiation Therapy, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, docgva@yandex.ru.

*Kaprin Andrey Dmitrievich*, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Peoples' Friendship University of Russia», Medical Institute, Department of Oncology and Radiology named after N.P. Kharchenko, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, kaprin@mail.ru

*Datsenko Pavel Vladimirovich*, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Neuroradiology, Department of Radiation Therapy, P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, National Medical Research Center radiology, Ministry of Health of Russia, 3 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia, pdacenko@rambler.ru.